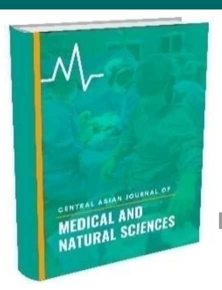
CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES



Volume: 03 Issue: 02 | Mar-Apr 2022 ISSN: 2660-4159

http://cajmns.centralasianstudies.org

Иммунологические И Аутоиммунные Нарушения При Различных Миокардитах У Детей

1. Г. К. Юсупова
2. Д. Т. Ашурова

Received 26th Jan 2022,
Accepted 15th Feb 2022,
Online 22nd Mar 2022

[1, 2,] Республиканский научно-специализированный аллергологический центр

gulasar0011@gmail.com

Резюме: В данной обзорной статье рассматриваются вопросы, связанные с миокардитами у детей, оих распространенности, сложности и многообразииэтиопатогенеза, многоликой клиники, трудностях лабораторно-инструментальной диагностики и современных, новых подходов к лечению.Особое внимание уделяется иммуннопатогенезу и аутоиммунизации.

Ключевые слова: Миокардиты, клиника, диагностика, лечение .

Введение

Миокардит был и остается клинической проблемой в педиатрии. Несмотря на то, что миокардит редко встречается в детском возрасте, отсутствие четких критериев диагностики и эффективных стратегийэтиопатогенетического леченияданной патологии бросает вызов современному научному обществу и является объектом изучения многих исследовательских групп.

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения/Международного общества и Федерации кардиологов (ВОЗ/ISFC), миокардит представляет собой воспалительное заболевание миокарда, связанное с некрозом или дегенерацией кардиомиоцитов неишемического характера (1, 2). Он может быть изолированным или частью системных заболеваний. Частота миокардита в детской популяции составляет примерно 2 случая на 100 000 пациенто-лет с преобладанием мужского пола у детей старше 6 лет (3). Однако истинную заболеваемость определить довольно сложно, поскольку заболевание может протекать в субклинической форме.Наиболее распространенной причиной миокардита у детей являются инфекции, чаще всего вирусы. У детей грудного возраста наблюдается большое количество случаев острого энтеровирусного миокардита(4, 5).

Проявления миокардита могут варьировать от минимальных симптомов до сердечной недостаточности, различных аритмий или кардиогенного шока. На сегодняшний день диагностика миокардита основывается на выявлении клинических признаков заболевания, применении магнитно-резонансной томографии сердца (МРТ) или эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) для подтверждения клинического подозрения на миокардит (6).

Этиопатогенетически различают инфекционный, аутоиммунный и смешанный формы миокардита (7).Миокардит также может быть вызван широким спектром токсических веществ и лекарств и системными иммуноопосредованными заболеваниями. У пациентов с миокардитом идентифицированы многочисленные аутоантитела, но их значение в патогенезе заболевания плохо изучены. О первых доказательствах аутоиммунитета у детей с клинически диагностированным миокардитом сообщили Simpson et al. в научной статье, опубликованной в Журнале сердечной недостаточности (2016) (8). Но многие вопросы, касающиеся патогенеза, роли вирусной инфекции, иммунной системы, генетического фона хозяина и окружающей среды в развитии и прогнозе заболевания, остаются без ответа.

В этом обзоре мы обобщаем и оцениваем имеющиеся на сегодняшний день данные об иммунопатогенезе, иммунологических и аутоиммунных нарушениях при различных формах миокардита в детской популяции больных, уделяя особое внимание аутоиммунному миокардиту. Кроме того, мы выявляем пробелы в знаниях, анализируем доступные лабораторные методы диагностики и предлагаем будущие направления в этой области.

Ключевые слова: миокардит у детей, аутоиммунитет, иммунопатогенез, аутоантитела, миозин.

Иммунопатогенез

Уже несколько десятилетий известно, что сердце является мишенью иммунологических эффекторных органов, Т- и В-лимфоцитов и их продуктов, таких как циркулирующие антитела, медиаторы и цитокины (9). В настоящее время сердце считается иммунологическим органом, реагирующим на повреждение и стресс.Исследования на животных внесли большой вклад в наше понимание роли иммунной системы в гомеостазе сердца и сердечных заболеваниях.

На экспериментальных моделях вирусного миокардита патогенетический процесс заболевания был разделен на три фазы: фаза I - острая, характеризующаяся проникновением вируса в клетку и активацией врожденного иммунного ответа (1–7 дней), фаза II - подострая с активацией адаптивного иммунного ответа (1–4 недели) и фазаIII - хроническая (от нескольких месяцев до нескольких лет), при которой происходит задержка или неэффективный клиренс вируса, хроническое воспаление и ремоделирование сердца с развитием дилятационной кардиомиопатии(ДКМП) (10).У человека предполагался аналогичный трехфазный патогенетический процесс.

Важно отметить, что этиопатогенез, индукция и течение миокардита, связанного с различными инфекционными агентами, значительно различаются. К наиболее распространенным вирусам, вызывающии миокардит, относятся: первичные кардиотропные вирусы, которые могут быть выделены из сердца, включая аденовирусы и энтеровирусы (такие как вирусы Коксаки А или вирусы Коксаки В и эховирусы); васкулотропные вирусы, которые могут сохраняться в течение всей жизни, включая парвовирус B19 (B19V; из семейства эритровирусов); лимфотропные вирусы с пожизненной персистенцией, принадлежащие к семейству Herpesviridae (такие как вирус герпеса человека 6 (HHV6), вирус Эпштейна-Барра и цитомегаловирус человека); вирусы, которые косвенно вызывают миокардит, активируя иммунную систему, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус гепатита С (ВГС), вирус гриппа А и вирус гриппа В; и вирусы из семейства Coronaviridae, включая коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и SARS-CoV-2, которые обладают тропизмом к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (ACE2) и потенциально могут вызывать прямое повреждение сердца. Также предполагается, что эти коронавирусы косвенно вызывают миокардит, подобно вирусам гриппа А и В, посредством цитокин-опосредованной кардиотоксичности или запуская аутоиммунный ответ против компонентов сердца.У детей SARS-CoV-2 приводит к развитию новой формы шока с

желудочковой дисфункцией, который называется мультисистемным воспалительным синдромом у детей (10).

Вирусы проникают в сердце, поражают различные клетки, в зависимости от тропизма конкретного возбудителя и приводят к активации врожденного иммунитета (фаза I). Некоторые вирусы, такие как вирус Коксаки В и аденовирусы, проникают с помощью трансмембранного рецептора на поверхности клеток миокарда, называемого CAR (рецептор Коксаки-вируса и аденовируса). Репликация вируса вызывает некроз клеток и высвобождение внутриклеточных антигенов (включая миозин) в кровоток, которые действуют как триггеры врожденного иммунитета и привлекают в очаг естественные киллеры,врожденные лимфоидные клетки, макрофаги, тучные клетки, Т-клетки. Далее процесс переходит в фазу II и подключается адаптивный иммунитет. Происходит продукция специфических Т-клеток и цитокинов (главным образом фактора некроза опухоли-α (TNFα) , интерлейкинов (IL) 1a, 1b, 2 и интерферона-гамма (IFNγ)). Эти цитокины с антителами, продуцируемыми против вирусных и сердечных белков, вызывают цитотоксические реакции, приводя к повреждению сократительного аппарата сердца и/или интерстициальных клеток, поражению сердца и сократительной дисфункции. Исходом может быть разрешение патологического процесса с полным восстановлением сердечной функции или эволюция миокардита в ДКМП в фазе III (7).

Врожденный иммунный ответ

В начале миокардита вирусная инфекция сердца узнается и связывается с паттерн распознающими рецепторами (PRR), такими как толл-подобные рецепторы (TLR) 2, 3, 4, 7 и 8. Последующие эффекты активациирецепторов могут быть разными для каждого TLR, но все они имеют общий провоспалительный ответ. Например, после стимуляции TLR2 поврежденным собственным белком, таким как сердечный миозин, моноциты продуцируют провоспалительные цитокины: IL-6, IL-8 и TNF-α(9).

Сердечный миозин часто используется в качестве антигена для иммунизации мышей и инициации экспериментальных моделей аутоиммунного миокардита. Вирусный мышиный миокардит был изучен на инфекции CVB3. На этих экспериментальных моделях было показано, что передача сигналов от TLR4 к адаптерному белку Myd88 приводила к активации ядерного фактора транскрипции NF-κB, что снижало выживаемость мышей. Напротив, передача сигналов от адаптерного белка TRIF усиливала противовирусный ответ IFN-β и улучшала выживаемость. Также врожденная иммунная система запускается через Nod-подобные рецепторы (NLR) при воздействии патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP) и молекулярных паттернов, связанных с повреждением (DAMP). Эти рецепторы действуют через инфламмасому, которая представляет собой мультибелковый внутриклеточный комплекс, расположенный преимущественно в макрофагах. Активация инфламмасом приводит к продукции провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1b и IL-18. Инфламмасомы также могут индуцировать пироптоз, форму запрограммированной гибели клеток (9).

Тучные клетки являются одними из первых клеток, которые реагируют на вирусную инфекцию сердца. Тучные клетки дегранулируют в течение 6 часов после инфицирования и продуцируют провоспалительные цитокины, такие как TNF, IL-1b и IL-4. Нейтрофилы и моноциты продуцируют дополнительные медиаторы, такие как IL-12. Кроме того нейтрофилы могут поддерживать воспаление с помощью специфического процесса, называемого NETosis, который характеризуется образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек. Роль NETosis в стимулировании воспаления сердца была показана на мышах с экспериментальным аутоиммунным миокардитом , а тяжесть острого воспаления миокарда у этих мышей тесно связана с накоплением нейтрофилов в сердце (11). Алармины S100A8 и S100A9,

высвобождаемые нейтрофилами (и моноцитами), также участвуют в развитии воспалиния. Количество нейтрофилов в крови положительно коррелирует со степенью некроза кардиомиоцитов (измеряемой по уровню тропонина I в плазме) у пациентов с острым коронарным синдромом. Точно так же уровни гетеродимера S100A8-S100A9 в плазме повышены у пациентов с острым миокардитом (10).

Повышенная продукция IL-1b и TNFα во время раннего врожденного ответа на вирусную инфекцию является предпосылкой для индукции аутоиммунного миокардита. Его тяжесть определяется преобладанием цитокинов Т-хелперов 1 типа (Th1) или Th2. Путь IL-12 и IFNγ, выработанныхTh1 в принципе является провоспалительным и может привести к воспалению миокарда. Цитокином Th2 является IL-4. В случае преобладания Th2- ответаможет развиться тяжелая форма аутоиммунного миокардита с эозинофильной инфильтрацией. IL-13, другой цитокин Th2, напротив защищает от инфекции и уменьшает воспаление. IL-23, который в основном секретируется антигенпрезентирующими клетками, индуцирует изменение соотношения клеток Th17/Treg в сторону Th17, способствуя созреванию клеток Th17, и является важным триггером для инициации аутоиммунного миокардита у мышей.Цитокины Th17 способствуют заболеванию. Сигнатурный цитокин IL-17A не является существенным при воспалении сердца, но он участвует в развитии сердечной недостаточности (9).

Адаптивный иммунный ответ

После поглощения мертвых и поврежденных кардиомиоцитов дендритные клетки мигрируют в регионарные лимфатические узлы и селезенку, чтобы представить антигены наивным В-лимфоцитам и Т-лимфоцитам, что инициирует активацию адаптивного иммунного ответа. Дендритные клетки также могут обрабатывать эндогенные антигены и, следовательно, могут вызывать аутоиммунный миокардит (10).

Т-клетки и в определенной степени В-клетки, специфичные к вирусным антигенам, являются важными медиаторами повреждения сердца в экспериментальных моделях миокардита(12). Активация системы Т-клеток считается основным патофизиологическим механизмом, лежащим в основе аутоиммунного миокардита и аутоиммунной воспалительной кардиомиопатии (13). Однако имеются ограниченные данные о роли В-клеток в прогрессировании миокардита до ДКМП. Большая часть информации о роли В-клеток в воспалительной кардиомиопатии получена в результате идентификации аутоантител. Аутоантитела, например, против β1-адренорецептора, митохондриальных компонентов, изоформ тяжелой цепи сердечного миозина, сердечного тропонина, Na+/K+-АТФазы и других белков, связанных с сердцем, могут способствовать сердечной дисфункции. Кроме того, результаты исследования пациентов с подострым или хроническим воспалительным миокардитом позволяют предположить, что CD20+ В-клетки, которые вызывают повреждение миокарда у мышей путем активации Т-клеток и запуска мобилизации моноцитов, могут играть патофизиологическую роль в воспалительной кардиомиопатии (10).

Роль аутоиммунитета

Участие аутоиммунитета в патогенезе миокардита хорошо известно. На это также указывает соответствие миокардита диагностическим критериям органоспецифического аутоиммунного заболевания Роуза-Витебски: наличие инфильтратов иммунных клеток и аномальной экспрессии HLA класса II и/или молекул адгезии при отсутствии вирусных геномов в образцах ЭМБ как у пациентов, так и у членов их семей; наличие циркулирующих сердечно-специфических аутоантител у пациентов и их родственников; наличие моделей животных с экспериментально индуцированным миокардитом после иммунизации их специфическими

аутоантигенами; и ответ на иммуносупрессию или иммуномодуляцию у пациентов с вируснегативным миокардитом (10).

О первых доказательствах аутоиммунитета у детей с клинически диагностированным миокардитом сообщили Simpson et al. (8). Они продемонстрировали возможный механизм опосредованного аутоантителами клеточного повреждения. Аутоантитела могут быть непосредственно нацелены на сердечный белок (миозин) и перекрестно реагировать с бета-адренергическими рецептороми с последующей активацией протеинкиназы А в кардиомиоцитах (8). Увеличение протеинкиназы А вызывает апоптоз клеток сердца (14). Для подтверждения этого факта в научной литературе было показано, что у пациентов с более тяжелым миокардитом и без полного восстановления сердечной функции уровень протеинкиназы А был выше, чем у пациентов с тем же заболеванием, но с последующим полным восстановлением сердечной функции . Таким образом, у детей с миокардитом активация бета-адренорецепторов и последующее увеличение активации протеинкиназы А можно рассматривать как маркер тяжести миокардита. Наконец, также сообщалось, что антитела к мускариновым рецепторам индуцируют фенотип дилатационной кардиомиопатии на мышиных моделях и связаны с аритмиями (7).

Миозин имеет 2 изоформы: предсердно-специфическую α-изоформу и имеющуюся в желудочках сердца и скелетных мышц β-изоформу тяжелой цепи миозина. α-миозин полностью специфичен для сердца, так как экспрессируется только в миокарде предсердий. Миозин является внутриклеточным белком, поэтому существуют две основные гипотезы, объясняющие нарушение толерантности к этому аутоантигену. К ним относятся молекулярная мимикрия, поскольку были обнаружены перекрестно-реактивные эпитопы между сердечным миозином и инфекционными агентами, и некроз миоцитов из-за вирусной инфекции или других поражений тканей. Оба механизма могут объяснить связь вирусной инфекции с аутоиммунным миокардитом (15).

Дополнительные антигенные мишени сердечно-реактивных аутоантител включают неизвестные белки сарколеммы, митохондриальные ферменты, β-адренергические и мускариновые рецепторы (15). Но аутоантитела обнаруженные к этим белкам не являются органоспецифическими для сердца. И хотя у пациентов с миокардитом было обнаружено множество различных аутоантител, их роль в патогенезе не ясна и требует дальнейших изучений.

Лабораторная диагностика

Согласно заявлению рабочей группы Европейского общества кардиологов по заболеваниям миокарда и перикарда (16), клиническое обследование миокардита включает в себя тщательную оценку пациента на наличие симптомов, аускультацию, ЭКГ на предмет новой блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) или недавней тяжелой блокады, нарушения ритма в покое или при физической нагрузке. Лабораторные исследования должны включать сердечные биомаркеры, такие как NT-proBNP для оценки сердечной недостаточности, тропонин I или T для некроза миоцитов и c-реактивный белок для воспаления. Среди неинвазивных методов визуализации эхокардиография может указывать на воспаление сердца, когда у пациента с симптомами наблюдаются сегментарные или глобальные нарушения движения стенки, а ишемическая болезнь сердца или блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) отсутствуют. МРТ сердца очень полезна для установления воспаления сердца или постмиокардитных поражений. Но ни один неинвазивный диагностический метод не может заменить биопсию эндомиокарда когда гистология, иммуногистология и ПЦР для микробных агентов оцениваются вместе (9).

Использование серологических маркеров при сердечно-сосудистых заболеваниях широко распространено и может помочь в диагностике, выявлении продолжающегося повреждения миокарда и дать представление о прогнозе. Однако доступные биомаркеры не обладают специфичностью, и ни один биомаркер не может дифференцировать миокардит от других причин острой дисфункции миокарда, повреждения или ишемии. Традиционные маркеры лизиса кардиомиоцитов, включая креатинкиназу MB и тропонины, могут быть повышены при остром миокардите и легкодоступны. Тропонин I и тропонин T чаще используются в педиатрии и могут быть повышены у детей с острым миокардитом. Тропонин не является чувствительным или достаточно специфичным маркером подтвержденного биопсией миокардита. BNP (натрийуретического пептида типа B) и NT-proBNP (N-концевой про-BNP) обычно повышены во время поступления и связаны с сердечной дисфункцией, признаками острой сердечной недостаточности и необходимостью сердечно-легочной реанимации. Однако натрийуретические пептиды обычно связаны с сердечной недостаточностью, а не конкретно с миокардитом. Неспецифические сывороточные маркеры воспаления, включая количество лейкоцитов, СОЭ и С-реактивный белок, могут быть повышены в случаях острого миокардита или системного воспалительного заболевания, но нормальные значения не исключают острого воспалительного процесса миокарда (6).

Эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) является подходящим стандартом для диагностики миокардита. Её следует выполнять на ранних стадиях заболевания, чтобы оптимизировать точность диагностики и уменьшить ошибку выборки, особенно при очаговом миокардите. Стандартная гистология и иммуногистология могут помочь в диагностике определенных типов воспаления (например, гигантоклеточного, эозинофильного миокардита, саркоидоза, лимфоцитарного). Иммуногистология подтверждает патогенетическую значимость аутоантител, когда они фиксируются на соответствующем сердечном белке-мишени. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) выявляет основную вирусную этиологию или исключает ее. Для повышения диагностической чувствительности иммуногистохимии использование большой панели моноклональных и поликлональных антител, включая анти-CD3, анти-CD4, анти-CD8, анти-CD68 и анти-HLA-DR, является обязательным для идентификации и характеристики воспалительного инфильтрата. Для исключения системной инфекции параллельно с биопсией следует исследовать периферическую кровь (9).

У пациентов с аутоиммунным миокардитом количество циркулирующих клеток Treg ниже, а реакция циркулирующих клеток Th17 выше, чем у здоровых людей. Таким образом, измерение числа клеток Treg и клеток Th17 в крови у этих пациентов может быть полезным для принятия терапевтических решений (10).

Заключение

Миокардит у детей остается сложный патологией для диагностики и лечения. Его влияние на пожизненную заболеваемость и смертность является значительным. Однако многие вопросы иммунопатогенеза, аутоиммунных механизмов в развитии миокардитов остаются без ответов. Необходимо улучшить наше понимание триггеров аутоиммунитета (например, вирусов, лекарств и других факторов окружающей среды). Также нужно определить конкретные биомаркеры специфичные для данной нозологии. Несмотря на доказательства развития аутоиммунитета у педиатрических пациентов с клиническим миокардитом, необходимы проспективные исследования у детей, чтобы понять сложную взаимосвязь аутоиммунной активации с исходами у пациентов и определить потенциальную таргетную терапию (8).

Мы надеемся, что этот труд послужит не только образовательным целям, но также станет объединяющим призывом к организации наших усилий для лучшего понимания этого важного педиатрического заболевания.

Список литературы:

1. Басаргина Е.Н.// Доктор Ру, 2008, Москва - №3 (40). – С.34-39
2. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on etiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. Eur Heart J. 2013;34(33):2636–2648. doi: 10.1093/eurheartj/eht210.
3. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. Circulation. 1996;93:841–842.
4. Терещенко С.Н. Диагностика и лечение миокардитов. Клинические рекомендации. — М., 2019. — 47 с. [TereschenkoSN. Diagnostika i lechenie miokarditov. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow; 2019. 47 p. (In Russ).]
5. Heymans S, Eriksson U, Lentonen J, Cooper LT Jr. The quest for new approaches myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2016;68(21):2348–2364. doi: 10.1016/j. jacc.2016.09.937.
6. Li L, Zhang Y, Burke A, et al. Demographic, clinical and pathological features of sudden deaths due to myocarditis: results from a state-wide population-based autopsy study. Forensic Sci Int. 2017;272:81–86. doi: 10.1016/j.forsciint.2016.
7. Masarone D, Valente F, Rubino M, et al. Pediatric heart failure: a practical guide to diagnosis and management. Pediatr Neonatol. 2017;58(4):303–312. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.01.001.
8. Canter CE, Simpson KE. Diagnosis and treatment of myocarditis in children in the current era. Circulation. 2014;129(1):115–128. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001372.
9. Basso C, Calabrese F, Corrado D, Thiene G. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. Cardiovasc Res.2001;50:290–300.
10. Vetter VL, Covington TM, Dugan NP, et al. Cardiovascular deaths in children: general overview from the National Center for the Review and Prevention of Child Deaths. Am Heart J. 2015;169(3):426–437. e23. doi: 10.1016/j.ahj.2014.11.014.
11. Клинические рекомендации по детской кардиологии и ревматологии / Под ред. М.А. Школьниковой, Е.И. Алексеевой. — М., 2011. — 512 с. [Klinicheskierekomendatsiipodetskoikardiologiiirevmatologii. Ed by M.A. Shkolnikova, E.I. Alekseeva. Moscow; 2011. 512 p. (In Russ).]
12. Садыкова Д.И. Принципы медикаментозной терапии миокардитов у детей // Вестник современной клинической медицины. — 2013. — Т.6. — №3. — С. 54–60. [Sadykova DI. Principles of medical therapy of myocarditis in children. Bulletin of contemporary clinical medicine. 2013;6(3):54–60. (In Russ).]
13. Rodriguez-Gonzalez M, Sanchez-Codez MI, Lubian-Gutierrez M, Castellano-Martinez A. Clinical presentation and early predictors for poor outcomes in pediatric myocarditis: a retrospective study. World J Clin Cases. 2019;7(5):548–561. doi: 10.12998/ wjcc.v7.i5.548.
14. Van Linthout S, Tschope C. Viral myocarditis: a prime example for endomyocardial biopsy-guided diagnosis and therapy. Curr Opin Cardiol. 2018;33(3):325–333. doi: 10.1097/ HCO.0000000000000515.

15. Chang YJ, Hsiao HJ, Hsia SH, et al. Analysis of clinical parameters and echocardiography as predictors of fatal pediatric myocarditis. PLoS One. 2019;14(3):e0214087. doi: 10.1371/journal. pone.0214087.

16. Amabile N, Fraisse A, Bouvenot J, et al. Outcome of acute fulminant myocarditis in children. Heart. 2006;92(9):1269–1273.

17. Vashist S, Singh GK. Acute myocarditis in children: current concepts and management. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2009;11(5):383–391.

18. Durani Y, Egan M, Baffa J, et al. Pediatric myocarditis: presenting clinical characteristics. Am J Emerg Med. 2009;27(8):942–947. doi: 10.1016/j.ajem.2008.07.032.

19. Dasgupta S, Iannucci G, Mao C et al. Myocarditis in the pediatric population: a review. Congenit Heart Dis. 2019;14(5):868–877. doi: 10.1111/chd.12835.

20. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC white paper. J Am Coll Cardiol. 2009;53(17):1475–1487.

21. Cornicelli MD, Rigsby CK, Rychlik K, et al. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance native T1 and T2 mapping in pediatric patients with acute myocarditis. J Cardiovasc Magnetic Res. 2019;21(1):40. doi: 10.1186/s12968-019-0550-7.

22. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease. A scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. J Am Coll Cardiol. 2007;50(19):1914–1931. doi: 10.1016/j. jacc.2007.09.008.

23. Hasegawa-Tamba S, Sugi K, Gatate Y, et al. Successful bridgeto-recovery treat-mentin a young patient with fulminant eosinophilic myocarditis: roles of a percutaneous ventricular assist device and endomyocardial biopsy. Case Rep Emerg Med. 2019;2019:8236735. doi: 10.1155/2019/8236735.

24. He B, Li X, Li D. Immunosuppressive treatment for myocarditis in the pediatric population: a meta-analysis. Front Pediatr. 2019;7:430. doi: 10.3389/fped.2019.00430.

25. Li Y, Yu Y, Chen S, et al. Corticosteroids and intravenous immunoglobulin in pediatric myocarditis: a meta-analysis. Front Pediatr. 2019;7:342. doi: 10.3389/fped.2019.00342.

26. Di Bella G, Pizzino F, Calabrò M, et al. New findings and the role of cardiac imaging in myocarditis and related induced cardiomyopathy. Journal of Cardiovascular Echography. 2012; (22):54-59. 10.1016/j.jcecho.2012.03.001.

27. Baughman KL. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. Circulation. 2006; 113:593-5.

28. Tunuguntla H, Jeewa A, Denfield SW. Acute Myocarditis and Pericarditis in Children. Pediatr Rev. 2019; 40(1):14-25.

29. Abzug, M. J. et al. A randomized, double- blind, placebocontrolled trial of pleconaril for the treatment of neonates with enterovirus sepsis. J. Pediatric Infect. Dis. Soc. 5, 53–62 (2016).

30. Amdani, S. M. et al. Successful treatment of fulminant neonatal enteroviral myocarditis in monochorionic diamniotic twins with cardiopulmonary support, intravenous immunoglobulin and pocapavir. BMJ Case Rep. 2018, bcr-2017-224133 (2018).

31. Yuk M. Law, Ashwin K. Lal, Sharon Chen et al. Diagnosis and Management of Myocarditis in Children. A Scientific Statement from the American Heart Association. Originally published 7 Jul 2021. Circulation. 2021;144:e123–e135 https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001001

32. C. Cuppari, Michela Amatruda, Gyancarla Peralta Ceravolo et al. Myocarditis in children - from infection to autoimmunity. July 2020, Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents 34((4 Suppl. 2)):37-41

33. Simpson KE, Cunningham MW, Lee CK et al. Autoimmunity Against the Heart and Cardiac Myosin in Children with Myocarditis. J Card Fail. 2016; 22(7):520-8.

34. Maisch B (2019) Cardio-Immunology of Myocarditis: Focus on Immune Mechanisms and Treatment Options. Front. Cardiovasc. Med. 6:48. doi: 10.3389/fcvm.2019.00048

35. Carsten Tschope, Enrico Ammirati, Biykem Bozkurt et al. Myocarditis and inflammatorycardiomyopathy: current evidenceand future directions. Nature Reviews Cardiology volume 18, pages169–193 (2021) https://doi.org/10.1038/s41569-020-00435

36. Weckbach, L. T. et al. Midkine drives cardiac inflammation by promoting neutrophil trafficking andNETosis in myocarditis. J. Exp. Med. 216, 350–368 (2019).

37. Swirski, F. K. & Nahrendorf, M. Cardioimmunology:the immune system in cardiac homeostasis anddisease. Nat. Rev. Immunol. 18, 733–744 (2018).

38. Anzai, A. et al. Self- reactive CD4(+) IL-3(+) T cells amplify autoimmune inflammation in myocarditis by inciting monocyte chemotaxis. J. Exp. Med. 216, 369–383 (2019).

39. Saito S, Hiroi Y, Zou Y, et al. beta-Adrenergic pathway induces apoptosis through calcineurin activation in cardiac myocytes. J Biol Chem. 2000; 275(44):34528-33.

40. Alida L.P. Caforio,Niall J. Mahon,Francesco Tona,William J. McKenna. Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance. First published: 10 October 2002,https://doi.org/10.1016/S1388-9842(02)00010-7.

41. Caforio A, Pankuweit S, Charron P, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. (2013) 34:2636–48. doi: 10.1093/eurheartj/eht210